

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Seiring bertambahnya usia, kondisi tubuh cenderung menurun. karena jaringan kehilangan kemampuan memperbaiki diri dan mempertahankan fungsinya. Hal ini membuat lansia lebih rentan terhadap berbagai penyakit, termasuk penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Alzheimer ditandai dengan hilangnya fungsi dan struktur sel saraf yang menyebabkan penurunan kemampuan kognitif. Berdasarkan data dari WHO pada tahun 2023, terdapat lebih dari 55 juta orang di dunia yang mengalami demensia, dengan sekita 60-70% di antaranya, merupakan kasus Alzheimer. Penyakit ini dapat dipicu oleh faktor genetik, lingkungan, serta gaya hidup (1).

Penyakit Alzheimer pertama kali ditemukan oleh Alois Alzheimer dan ditandai dengan dua ciri utama, yaitu plak amiloid *Neuro Fibrillary Tangles* (NFT). Plak amiloid terbentuk dari akumulasi protein Amiloid- β ($A\beta$) hasil pemrosesan *Amyloid Precursor Protein* (APP) oleh enzim β -sekretase. Proses ini menyebabkan monomer $A\beta$ berubah menjadi struktur lembaran β yang membentuk fibril neurotoksik. $A\beta$ yang salah melipat akan membentuk fungsi oligomer dan menumpuk di otak, membentuk plak yang mengganggu fungsi sistem saraf serta berkontribusi terhadap perkembangan Alzheimer (2).

Mekanisme patofisiologis utama yang berkontribusi terhadap terjadinya penyakit alzheimer adalah peningkatan aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE). Enzim ini berfungsi memecah neurotransmitter asetilkolin (ACh) di celah sinaptik, sehingga peningkatan aktivitas AChE akan menyebabkan penurunan kadar asetilkolin. Akibatnya, transmisi saraf kolinergik yang berperan penting dalam proses belajar dan memori menjadi terganggu. Kondisi tersebut merupakan salah satu penyebab utama gangguan fungsi kognitif pada pasien Alzheimer. Beberapa obat yang telah disetujui secara klinis dan bekerja dengan mekanisme ini antara lain donepezil, rivastigmine, dan galantamine Beberapa obat yang telah disetujui secara klinis dan bekerja dengan mekanisme ini antara lain donepezil, rivastigmine, dan galantamine (3).

Selain jalur kolinergik, BACE1 (β -secretase) juga merupakan enzim kunci dalam proses pembentukan peptida β -amyloid ($A\beta$) yang menjadi penyebab utama Alzheimer. Enzim ini memotong *Amyloid Precursor Protein* (APP) di sisi β , lalu γ -secretase melanjutkan prosesnya hingga terbentuk $A\beta$ yang mudah menggumpal menjadi plak di otak. Peningkatan aktivitas BaCE1 terbukti berkaitan dengan penumpukan $A\beta$ pada penderita Alzheimer, sehingga penghambatannya dianggap sebagai strategi terapi potensial. Salah satu contohnya adalah verubecestat (MK-8931), yang efektif menurunkan kadar $A\beta$ pada studei pra-klinik (4).

Meskipun efektif dalam mengurangi gejala kognitif, obat-obatan seperti donepezil, rivastigmine, dan galantamine memiliki beberapa kekurangan. Efek samping yang umum terjadi meliputi mual, muntah, diare, serta bradikardia, terutama pada pasien lanjut usia. Selain itu, efeknya hanya bersifat simptomatik dan cenderung menurun seiring kerusakan neuron yang berlanjut. Obat-obatan ini juga berisiko menimbulkan interaksi dengan terapi lain. Karena itu, penelitian kini diarahkan pada senyawa alami seperti minyak atsiri sebagai inhibitor AChE yang lebih aman dan selektif (5).

Minyak atsiri dari berbagai jenis jeruk telah banyak diteliti karena potensinya sebagai agen neuroprotektif yang mampu melindungi sel saraf dari kerusakan. dari *Citrus sinensis* diperoleh senyawa nootkatone dan tangeretin yang diketahui berinteraksi dengan protein c-Jun N-terminal kinase (JNK) dengan kode PDB 7KSK. Enzim ini berperan penting dalam proses stres oksidatif dan apoptosis sel saraf, sehingga penghambatannya dapat memberikan efek neuroprotektif (6). Sementara itu, dari *Citrus hystrix* DC diidentifikasi senyawa citrososide A yang memiliki afinitas terhadap protein Mitogen-Activated Protein Kinase 14 (MAPK14/p38 α) dengan kode PDB 6HWU, yang juga berperan dalam mekanisme inflamasi dan kematian sel (7). Selain itu, senyawa nobiletin dari *Citrus sinensis* diketahui berinteraksi dengan protein reseptor NMDA (PDB ID: 4KFQ), yang berhubungan dengan regulasi transmisi sinaptik dan fungsi memori. Interaksi senyawa-senyawa tersebut menunjukkan potensi aktivitas neuroprotektif yang dapat dimanfaatkan dalam pencegahan atau pengobatan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer (8).

Komponen utama dalam sebagian besar minyak atsiri jeruk adalah

dlimonene, senyawa monoterpena yang juga memiliki efek neuroprotektif. Limonene terbukti dapat menghambat stres oksidatif yang diinduksi oleh oligomer A β ₁₋₄₂ faktor utama dalam patogenesis penyakit Alzheimer, dengan menekan produksi ROS dan mencegah aktivasi kanal ion K_V3.4 pada neuron kortikal (9).

Minyak atsiri dari berbagai spesies jeruk (*Citrus spp.*) telah dilaporkan memiliki potensi biologis yang luas, termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikolinesterase yang berkontribusi pada efek neuroprotektifnya. Namun, hingga saat ini, penelitian mengenai aktivitas neuroprotektif dari minyak atsiri kulit jeruk *Citrus x microcarpa* masih sangat terbatas atau belum banyak dilaporkan. Oleh karena itu, diperlukan eksplorasi lebih lanjut menggunakan pendekatan *in silico* untuk mengidentifikasi potensi senyawa aktifnya sebagai kandidat agen neuroprotektif. Melalui teknik seperti *molecular docking*, *ADMET prediction*, dan *molecular dynamics simulation*.(4).

Salah satu pendekatan *in silico* adalah *molecular docking*, yaitu analisis komputasi untuk mempelajari interaksi antara ligan atau obat dengan protein target. Tujuan *molecular docking* adalah memprediksi struktur kompleks ligan–reseptor melalui perhitungan komputasi. Proses ini dapat dilakukan dengan *AutoDock Vina*, yang menambatkan banyak molekul sekaligus, mengoptimalkan ukuran, mempercepat *docking*, dan menghasilkan *docking score* untuk menilai interaksi ligan–reseptor (10). Dengan dukungan metode *in silico* seperti *molecular docking*, peluang pengembangan terapi berbasis bahan alam untuk Alzheimer dapat ditelusuri lebih jauh, sehingga diharapkan mampu memberikan kontribusi penting dalam pencegahan maupun pengobatan penyakit ini di masa depan (10).

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah nilai skor docking senyawa minyak atsiri kulit dan daun jeruk *Citrus x microcarpa* (*Citrus x microcarpa Bunge*) terhadap enzim Asetilkolinesterase (AChE) dan Beta-Secretase (BACE1)?
2. Apakah senyawa dalam minyak atsiri kulit dan daun jeruk *Citrus x microcarpa* (*Citrus x microcarpa Bunge*) memiliki aktivitas sebagai agen neuroprotektif terhadap enzim Asetilkolinesterase (AChE) dan Beta-Secretase (BACE1)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan skor docking senyawa minyak atsiri kulit jeruk *Citrus x microcarpa* (*Citrus x microcarpa Bunge*) terhadap enzim Asetilkolinesterase (AChE) dan Beta-Secretase (BACE1).
2. Memprediksi senyawa dalam minyak atsiri kulit jeruk *Citrus x microcarpa* (*Citrus x microcarpa Bunge*) yang bertanggungjawab sebagai agen neuroprotektif.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Nilai skor docking antara senyawa minyak atsiri kulit dan daun jeruk *Citrus x microcarpa* (*Citrus x microcarpa Bunge*) terhadap enzim Asetilkolinesterase (AChE) dan Beta-Secretase (BACE1) mendekati skor docking *native ligandnya*.
2. Didapatkan senyawa minyak atsiri kulit dan daun jeruk *Citrus x microcarpa* (*Citrus x microcarpa Bunge*) yang memiliki aktivitas inhibitor Asetilkolinesterase (AChE) dan Beta-Secretase (BACE1)